

Artikel Review

Fungsi Kurkumin Sebagai Antidiabetes Pada Tingkat Molekular

Curcumin Function As Antidiabetic In Molecular Level

Maulana Malik¹, Achmad Baihaqi Ulma¹, Sarmoko², Yudhi Nugraha^{3*}

¹ Fakultas Sains dan Teknologi, Universitas Islam Negeri Syarif Hidayatullah Jakarta, Jl. Ir. H. Djuanda No. 95, Ciputat, Tangerang Selatan, Banten, 15412, Indonesia

² Fakultas Farmasi, Universitas Jenderal Soedirman, Jl. Dr. Soeparno Karangwangkal, Purwokerto 53123, Indonesia

³ Fakultas Kedokteran, UPN Veteran Jakarta, Jl. Rs. Fatmawati, Pondok Labu, Jakarta Selatan, DKI Jakarta, 12450, Indonesia

*Corresponding author: Yudhi Nugraha. Email: yugnraha@upnvj.ac.id

Abstrak

Diabetes mellitus (DM) adalah penyakit kronis yang memiliki prevalensi kasus mencapai 8.3 % dari total penduduk di seluruh dunia. Salah satu senyawa aktif yang saat ini sedang dikembangkan untuk mengobati DM adalah kurkumin. Kurkumin adalah senyawa yang diperoleh dari tanaman perennial famili zingiberaceae yang memiliki kandungan senyawa aktif polifenol yang berpotensi sebagai senyawa antitumor, antioksidan, antiinflamasi, dan antidiabetes. Kurkumin terbukti memiliki efektifitas fungsi pada hiperglikemia, diabetes mellitus tipe satu dan dua, diabetik neuropati, diabetik nefropati dan kerusakan sel beta pankreas. Pada tingkat molekuler, fungsi kurkumin terlibat pada beberapa jalur antara lain terhadap *nuclear factor-kappa B* (NF-kB), PPAR γ , dan asam lemak bebas.

Kata kunci: Diabetes mellitus, Kurkumin, *nuclear factor-kappa B* (NF-kB), PPAR γ

Abstract

Diabetes mellitus (DM) is a chronic disease with a prevalence of 8.3% of the total population worldwide. One of the active compounds currently being developed to treat DM is curcumin. Curcumin is a compound obtained from the perennial plant of the zingiberaceae family containing the active compound of polyphenols and have potential as antitumor, antioxidant, anti-inflammatory, and antidiabetic compounds. Curcumin proved to have functional efficacy in hyperglycaemia, type 1 and 2 diabetes mellitus, diabetic neuropathy, diabetic nephropathy and pancreatic beta cell dysfunction. At the molecular level, the function of curcumin involves several pathways including to the nuclear factor-kappa B (NF-kB), PPAR γ , and free fatty acids.

Keywords: Diabetes mellitus, Curcumin, Nuclear Factor-kappa B (NF-kB), PPAR γ

PENDAHULUAN

Diabetes mellitus (DM) adalah penyakit kronis yang ditandai dengan kondisi kadar glukosa darah di atas kisaran normal (Chaudhury et al. 2017). Kondisi tersebut salah satunya diakibatkan oleh gangguan fungsi pankreas dalam menghasilkan insulin untuk menurunkan kadar glukosa darah dalam tubuh (El-Azab et al. 2011). Kadar glukosa darah normal pada manusia adalah 120-140 mg/dl pada saat puasa dan 160-200 mg/dl pada saat dua jam setelah makan. Tubuh dikatakan mengalami hiperglikemia jika kadar glukosa darah lebih dari 200 mg/dl (Chaudhury et al. 2017).

Kondisi DM dipengaruhi oleh berkurangnya jumlah insulin dalam darah dan insulin mengalami resistensi, atau kedua kondisi tersebut terjadi secara bersamaan (Ozougwu 2013). Kondisi hiperglikemia pada penderita DM akan mengakibatkan konsentrasi glukosa darah meningkat secara signifikan (Gupta et al. 2012). Keadaan tersebut akan memicu kerusakan sel-sel pada tubuh dan mengakibatkan gangguan fungsi pada organ-organ tubuh seperti jantung, hati, dan ginjal (Gupta et al. 2012).

Prevalensi DM saat ini diperkirakan mencapai 8,3 % dari total penduduk di seluruh dunia. Pada 2014, penderita DM di seluruh dunia telah mencapai 387 juta jiwa, yang mana 46,3 % diantaranya belum terdiagnosa. Jumlah penderita DM terbesar berada di benua Asia dengan jumlah penderita sebesar 229 juta jiwa (Nanditha et al. 2016). Berbagai penelitian menggunakan senyawa aktif tumbuhan untuk terapi DM telah banyak dikembangkan (Gothai et al. 2016). Salah satu senyawa aktif tersebut adalah kurkumin.

Kurkumin dikenal sebagai zat pewarna dan pertama kali diisolasi dari rimpang kunyit (*Curcuma longa*) oleh Vogel dan Pelletier pada 1815 (Gupta et al. 2012). Pemanfaatan kunyit dimulai sejak 4000 tahun yang lalu sebagai bumbu masak dan ritual keagamaan di India (Prasad and Aggarwal 2011). Sistem pengobatan Ayurveda menunjukkan bahwa kunyit sudah lama digunakan dalam pengobatan di Asia Selatan (Prasad and Aggarwal 2011). Kunyit juga menjadi komposisi utama dalam Jiawei-Xiaoyao-san, ramuan obat tradisional masyarakat China (Witkin and Li 2013). Purifikasi kurkumin murni didapatkan pada tahun 1842 oleh Vogel Jr dengan struktur kimiawi yang saat itu belum diketahui (Gupta et al. 2012).

Struktur kimia kurkumin baru diketahui melalui penelitian Milobedzka dan Lampe pada 1910 berupa diferuloilmetana (Gupta et al. 2012), atau 1,7-bis(4-hidroks-3-metoksifenil)-1,6-heptadien-3,5-dion (Rezq 2014). Kurkumin memiliki dua bentuk struktur kimia berdasarkan keberadaan gugus hidroksilnya yaitu bentuk keto dan enol (Zhang et al. 2013). Kandungan kurkumin secara alami memiliki komposisi 77% diferuloilmetana, 17 % demetoksikurkumin, dan 6 % bisdemetoksikurkumin (Anand et al. 2007). Kandungan kurkumin dalam sebuah rimpang kurang lebih 2 % - 5 % (Meng et al. 2013).

Tahun 1970-an, kurkumin telah diteliti dan memiliki dua fungsi utama yaitu sebagai anti diabetes (1971), dan anti oksidan (1976) (Gupta et al. 2012). Setelah itu, pada tahun 1980an ditemukan fungsi kurkumin sebagai antikanker disusul dengan pendekatan molekuler efek kurkumin sebagai anti-inflamasi (Gupta et al. 2012). Pada tingkat molekuler sel, fungsi kurkumin melibatkan beberapa jalur antara lain terhadap *nuclear factor-kappa B* (NF- κ B), PPAR γ , dan asam lemak bebas. Target kurkumin meliputi enzim, faktor pertumbuhan, ekspresi gen, sitokin inflamasi, protein kinase, reseptor, dan faktor transkripsi (Meng et al. 2013). Secara umum kurkumin mampu menurunkan ekspresi TNF- α , reseptor TNF- α (Li et al. 2013) dan menekan produksi Interleukin (IL)-

1 β (El-Azab et al. 2011). Penghambatan jalur NF-kB dapat menekan laju inflamasi (Meng et al. 2013), sehingga mengurangi kemungkinan rusaknya sel beta pankreas yang menjadi penyebab utama terjadinya diabetes (Chuengsamarn et al. 2012).

Kurkumin terhadap diabetes tipe 1

DM tipe 1 terjadi karena kegagalan sel β pankreas mensekresikan insulin sebagai respon terhadap kenaikan kadar glukosa darah di dalam tubuh (El-Moselhy et al. 2011). Salah satu ciri utama terjadinya DM tipe 1 adalah berkurangnya jumlah sel β di bagian Langerhans pankreas (Xie et al. 2014). Kurangnya jumlah sel β akan menyebabkan kurangnya produksi insulin yang menyebabkan tubuh mengalami hiperglikemia. Penurunan sel β pankreas pada penderita DM tipe 1 terjadi sebesar 70%-80% dari jumlah total sel β pada Langerhans (Lv et al. 2016). Jumlah sel β berkurang dikarenakan adanya kematian pada beberapa sel β yang dipengaruhi oleh beberapa faktor seperti adanya proses fagositosis pada sel β , produksi spesi oksigen reaktif yang terlalu tinggi, dan adanya ekspresi sitokin proinflamasi seperti IL-15 (Chen et al. 2013).

Kurkumin meningkatkan sekresi insulin dan menurunkan glukagon. Mekanisme penting kurkumin dalam mengendalikan kadar glukosa darah adalah menghambat poli ADP ribosa polimerase (PARP) (Guo et al. 2016). Kurkumin juga menghambat ekspresi protein kinase C (PKC) dan meningkatkan aktivitas enzim glukosa sintetase yang menyebabkan penurunan stress oksidatif pada sel β . Secara umum, kurkumin menekan aktivitas inflamasi yang terjadi pada sel β pankreas yang disebabkan oleh TNF- α , IL-1 β , IL-15, dan IL-10 (Pan et al. 2017))

Kurkumin terhadap diabetes tipe 2

DM tipe 2 disebabkan karena insulin mengalami resistensi terhadap reseptornya sehingga glukosa yang berada di dalam darah tidak mampu disimpan di dalam sel-sel otot dan sel lemak (Boucher et al. 2014). Resistensi insulin ini dapat disebabkan oleh beberapa faktor utama diantaranya ialah tekanan retikulum endoplasma (endoplasmic reticulum stress, ERS), adanya inflamasi pada pankreas, akumulasi senyawa-senyawa turunan lipid, dan pembentukan ROS (Huang et al. 2011). Selain itu, resistensi insulin pun terjadi disebabkan oleh reseptor inti diantaranya reseptor vitamin D (VDR), reseptor liver X (LXR), reseptor farnesoid X (FXR), dan *liver receptor homolog-1* (LRH-1) (Kang et al. 2016). Selain itu, PPAR γ dan reseptor glukokortikoid berperan pada peristiwa resistensi insulin pada DM tipe 2 (Kang et al. 2016).

Ekstrak kunyit yang mengandung kurkuminoid mampu menekan peningkatan kadar glukosa darah dengan mengaktifkan PPAR γ dan sel-sel lemak mengalami diferensiasi (Zhang et al. 2013). Kurkumin dilaporkan dapat mengembalikan sensitivitas insulin yang disekresikan oleh sel β pancreas dengan beberapa tahap. Pertama, kurkumin menghambat produksi *Reactive Oxygen Species* (ROS) dan menghambat aktivasi poly ADP-ribose polymerase-1. Kedua, kurkumin memperbaiki sel β pankreas dengan meningkatkan HSP-70 dan meningkatkan jumlah sel β pankreas serta menurunkan infiltrasi limfosit di dalam sel-sel β pankreas. Ketiga, kurkumin berperan pula dalam induksi dan ekspresi HO-1 (Heme Oxygenase), subunit glutation dan NAD(P)H:quinone oxidoreductase 1. Keempat, kurkumin membuka dan mengaktifasi *anion channels*, depolarisasi potensial membran sehingga menghasilkan produksi elektron dan memicu insulin keluar dari sel β pankreas (Zhang et al. 2013)

Mekanisme kurkumin terhadap PPAR γ

Peroxisome proliferasi-aktivasi reseptor (PPAR) adalah faktor transkripsi yang berperan penting dalam diferensiasi sel dan beberapa proses metabolisme, terutama pada proses metabolisme lemak dan keseimbangan glukosa di dalam tubuh (Fuentes et al. 2013; Lefterova et al. 2014; Youssef and Badr 2015). Secara molekuler, aktivasi dari PPAR akan menyebabkan inhibisi faktor transkripsi NF- κ B yang akan menurunkan banyak ekspresi gen seperti AP-1, p53, CREB, c-Myc, Wnt13, Dok-4, HMG1A1, and c-Src (Grygiel-Górniak 2014).

PPAR memiliki tiga subtipe yang dapat dibedakan dari struktur domain yaitu PPAR α , PPAR β , dan PPAR γ (Lefterova et al. 2014; Youssef and Badr 2015). PPAR α lebih banyak terekspresi pada jaringan yang memiliki aktivitas oksidasi asam lemak, seperti pada jaringan hati, jantung, dan otot (Youssef and Badr 2015; Mazidi et al. 2016) PPAR α juga memiliki peranan dalam menyeimbangkan kadar glukosa serta perbaikan sensitivitas insulin dan reaksi inflamasi.

PPAR β memiliki aktivitas yang sama dengan PPAR α , tetapi bekerja pada sel-sel adiposit. PPAR γ berperan dalam metabolisme makronutrien, seperti karbohidrat protein dan lemak. Selain itu, PPAR γ berperan dalam sensitivitas insulin. PPAR γ merupakan suatu regulator bagi lemak dan metabolisme glukosa pada beberapa ligan sintetik seperti glitazone, yaitu derivat dari thiazolidinediones (TZD) yang mampu mengatur kadar glukosa darah di dalam tubuh serta meningkatkan sensitivitas insulin terhadap kenaikan kadar glukosa. Mekanisme yang dihasilkan dari aktivasi PPAR γ lainnya adalah menurunkan kadar asam lemak bebas dan meningkatkan penyimpanan lemak di dalam sel lemak (Youssef and Badr 2015).

Beberapa penelitian menunjukkan bahwa kurkumin berperan penting dalam aktivasi PPAR γ (Epstein et al. 2010). Aktivasi PPAR γ mampu menghambat inflamasi melalui jalur transduksi sinyal NF- κ B, dan mengurangi resiko kematian sel dengan mengurai ROS (Lv et al. 2016). Mekanisme kurkumin dalam aktivasi PPAR γ secara detail masih belum diketahui secara mendetail. Mekanisme yang telah dibuktikan adalah bahwa kurkumin dapat menjadi ligan PPAR γ yang kemudian dapat mengaktifkan PPAR γ . Aktivasi PPAR γ oleh kurkumin ini menyebabkan kadar glukosa darah dapat terkendali dengan meningkatnya sensitivitas insulin terhadap kenaikan kadar glukosa darah di dalam tubuh (Epstein et al. 2010; Mazidi et al. 2016).

Mekanisme kurkumin pada NF- κ B

NF- κ B adalah faktor transkripsi yang berperan penting dalam imunitas dan proses inflamasi (Serasanambati and Chilakapati 2016) NF- κ B dapat dihambat oleh kurkumin (Guo et al. 2016). NF- κ B diidentifikasi sebagai faktor transkripsi yang berikatan dengan sel B pada rantai kappa di dalam immunoglobulin (Napetschnig and Wu 2013). Faktor transkripsi ini dapat diaktifkan dengan adanya respon terhadap sitokin, mitogen, karsinogen, agen kemoterapi, agen endotoksin, tekanan secara fisika maupun kimia, radiasi, hipoksia, dan pemicu inflamasi lainnya (Kwak et al. 2011).

NF- κ B dapat aktif terhadap beberapa respons, seperti sitokin, patogen, dan kondisi stress sel (Rashid et al. 2017). Aktivasi NF- κ B terjadi pada dua jalur utama, yaitu secara klasik dan alternatif. Jalur klasik merupakan mekanisme yang mana protein I κ B mengalami degradasi pada lokasi spesifik dan terjadi fosforilasi kompleks IKK (Liu et al. 2017). IKK terdiri dari dua subunit katalis, IKK α dan IKK β dan sebuah subunit regulator yaitu NF- κ B essential modulator (NEMO). Adapun jalur aktivasi NF- κ B secara alternatif terjadi dengan diawali oleh induksi dari beberapa stimulus seperti LTBR, BAFFR, CD40, dan RANK (Olivera et al. 2012).

Jalur aktivasi NF- κ B secara alternatif tidak melibatkan degradasi I κ BA, tetapi memproses protein prekursor NF- κ B yaitu P100 (Liu et al. 2017). Inaktivasi NF- κ B oleh kurkumin ini akan menekan aktivitas I κ BA kinase (Shishodia 2013). Mekanisme tersebut akan menghambat ekspresi gen dari sel-sel yang akan berproliferasi, termasuk BCL-2, Bcl-x1, siklin D1, IL-6, siklooksigenase 2, dan matriks metaopeptidase (MMP-9). Adanya hambatan aktivasi NF- κ B mengakibatkan inflamasi tidak terjadi (Shishodia 2013).

Kurkumin terhadap asam lemak bebas

Asam lemak merupakan salah satu sumber energi yang digunakan tubuh terutama pada jaringan otot. Asam lemak terdiri dari dua jenis struktur yaitu asam lemak bebas rantai pendek dengan gugus karbon kurang dari enam, asam lemak bebas rantai sedang dengan jumlah gugus karbon 6-12 karbon, dan asam lemak bebas rantai panjang dengan gugus karbon lebih dari 12 (Legrand-Poels et al. 2014).

Asam lemak bebas digunakan sebagai salah satu sumber energi pada sel, terutama ketika tubuh dalam kondisi kekurangan sumber energi lainnya seperti karbohidrat dan protein. Asam lemak bebas yang dilepaskan oleh sel otot ke dalam sirkulasi darah akan menyebabkan obesitas. Kadar asam lemak bebas yang tinggi akan menghambat aktivitas antilipolitik insulin. Beberapa studi menyebutkan bahwa tingginya kadar asam lemak bebas dapat memicu resistensi terhadap insulin. Hal tersebut tentunya merupakan awal dari timbulnya DM tipe 2. Selain itu, asam lemak bebas meningkatkan sumber ROS. Adanya ROS disebabkan asam lemak bebas mengaktifasi nicotinamide adenine dinucleotide phosphate (NADPH) oksidase melalui PKC. Inflamasi kemudian terjadi akibat asam lemak bebas yang juga mengaktifasi IKK/NF- κ B dan beberapa faktor transkripsi lainnya seperti TNF α , IL-1 β , dan IL-6 dan meningkatkan jumlah monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) (Ghosh et al. 2017).

Kurkumin terbukti dapat menurunkan asam lemak bebas. Mekanisme ini terjadi karena kurkumin menghambat aktivitas biosintesis kolesterol, asam lemak, dan trigliserida (Legrand-Poels et al. 2014). Mekanisme biosintesis tersebut diaktifkan oleh gen sterol regulatory element binding protein (SREBP) yang selanjutnya kurkumin menurunkan kadar lemak pada hati dan mengembalikan sensitivitas insulin ke dalam keadaan normal (Legrand-Poels et al. 2014)

SIMPULAN

Kurkumin dapat dijadikan alternatif pengobatan DM tipe 1 dan 2 di masa mendatang. Kemampuan kurkumin dalam menghambat inflamasi yang disebabkan oleh sitokin (MCP, IL-6, TNF- α) dan juga mampu menekan aktivitas NF- κ B dapat menyebabkan penurunan kadar glukosa di dalam darah, terutama perbaikan fungsi sel β dalam sekresi insulin dan perbaikan sensitivitas insulin terhadap reseptor insulin. Salah satu hal penting yang harus dilakukan ke depan adalah melakukan riset mengenai bioavailabilitas kurkumin untuk mengetahui serta mengonfirmasi sifat senyawa aktif secara spesifik baik secara in vitro maupun in vivo.

REFERENSI

- Abubakar, M. N., & Majinda, R. R., 2016. GC-MS analysis and preliminary antimicrobial activity of *Albizia adianthifolia* (Schumach) and *Pterocarpus angolensis* (DC). *Medicines*, 3(1): 3. doi:10.1155/2012/632796
- Am, R., 2014. Curcumin derivatives in experimental diabetes. *Endocrinology & Metabolic Syndrome*, 03(01), 1–2. https://doi.org/10.4172/2161-1017.1000120
- Anand, P., Kunnumakkara, A. B., Newman, R. A., Aggarwal, B. B., Anand, P., Kunnumakkara, A. B., & Newman, R. A., 2007. Bioavailability of curcumin: Problems and promises. *Molecular Pharmacology*, 4(November), 807–818. https://doi.org/10.1021/mp700113r
- Boucher, J., Kleinriders, A., & Kahn, C. R., 2014. Insulin receptor signaling in normal and insulin-resistant states. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 6(1), a009191–a009191. https://doi.org/10.1101/cshperspect.a009191
- Chaudhury, A., Duvoor, C., Reddy Dendi, V. S., Kraleti, S., Chada, A., Ravilla, R., & Mirza, W., 2017. Clinical review of antidiabetic drugs: Implications for type 2 diabetes mellitus management. *Frontiers in Endocrinology*, https://doi.org/10.3389/fendo.2017.00006
- Chen, J., Feigenbaum, L., Awasthi, P., Butcher, D.O., Anver, M. R., & Golubeva, Y. G., 2013. Insulin-dependent diabetes induced by pancreatic beta cell expression of IL-15 and IL-15R α . https://doi.org/10.1073/pnas.1312911110/-/DCSupplemental.www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.1312911110
- Chuengsamarn, S., Rattanamongkolgul, S., Luechapudiporn, R., Phisalaphong, C., & Jirawatnotai, S., 2012. Curcumin extract for prevention of type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 35(November), 2121–2127. https://doi.org/10.2337/dc12-0116.
- El-Azab, M.F., Attia, F.M., & El-Mowafy, A.M., 2011. Novel role of curcumin combined with bone marrow transplantation in reversing experimental diabetes: Effects on pancreatic islet regeneration, oxidative stress, and inflammatory cytokines. *European Journal of Pharmacology*. https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2011.02.010
- El-Moselhy, M.A., Taye, A., Sharkawi, S.S., El-Sisi, S.F.I., & Ahmed, A.F., 2011. The antihyperglycemic effect of curcumin in high fat diet fed rats. Role of TNF- α and free fatty acids. *Food and Chemical Toxicology*, 49(5), 1129–1140. https://doi.org/10.1016/j.fct.2011.02.004
- Epstein, J., Sanderson, I.R., & Macdonald, T.T., 2010. Review Article Curcumin as a therapeutic agent : the evidence from in vitro , animal and human studies, 1545–1557. https://doi.org/10.1017/S0007114509993667
- Fuentes, E., Guzmán-jofre, L., Moore-carrasco, R., & Palomo, I., 2013. Role of PPARs in inflammatory processes associated with metabolic syndrome (Review), 1611–1616. https://doi.org/10.3892/mmr.2013.1714
- Ghosh, A., Gao, L., Thakur, A., Siu, P. M., & Lai, C. W. K. (2017). Role of free fatty acids in endothelial dysfunction. *Journal of Biomedical Science*, 24(1), 50. https://doi.org/10.1186/s12929-017-0357-5
- Gothai, S., Ganesan, P., Park, S., Fakurazi, S., Choi, D., & Arulselvan, P. (n.d.). Natural phyto-bioactive compounds for the treatment of type 2 diabetes : Inflammation as a target. https://doi.org/10.3390/nu8080461
- Grygiel-Górniak, B., 2014. Peroxisome proliferator-activated receptors and their ligands: nutritional and clinical implications - a review. *Nutrition Journal*, 13(1), 17. https://doi.org/10.1186/1475-2891-13-17
- Guo, X., Zheng, L., Jiang, J., Zhao, Y., Wang, X., Shen, M., Qin, R., 2016. Blocking NF- κ B is essential for the immunotherapeutic effect of recombinant IL18 in pancreatic cancer, (13), 5939–5951. https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-15-1144
- Gupta, S.C., Patchva, S., Koh, W., & Aggarwal, B.B., 2012. Discovery of curcumin, a component of golden spice, and its miraculous biological activities. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, 39(3), 283–299. https://doi.org/10.1111/j.1440-1681.2011.05648.x
- Huang, E. S., Liu, J. Y., Moffet, H. H., John, P. M., & Karter, A. J. (2011). Glycemic control, complications, and death in older diabetic patients: the diabetes and aging study. *Diabetes Care*, 34(6), 1329–1336. https://doi.org/10.2337/dc10-2377
- Kang, S., Tsai, L.T., & Rosen, E.D., 2016. Nuclear mechanisms of insulin resistance. *Trends in Cell Biology*, 26(5), 341–351. https://doi.org/10.1016/j.tcb.2016.01.002
- Kwak, J., Jung, J., & Lee, H., 2011. Nuclear factor-kappa B inhibitors; a patent review (2006 – 2010). *Expert Opinion on Therapeutic Patents*, 21(12), 1897–1910. https://doi.org/10.1517/13543776.2011.638285
- Lefterova, M. I., Haakonsson, A. K., Lazar, M. A., & Mandrup, S., 2014. PPAR γ and the global map of adipogenesis and beyond. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 25(6), 293–302. https://doi.org/10.1016/j.tem.2014.04.001
- Legrand-Poels, S., Esser, N., L'homme, L., Scheen, A., Paquot, N., & Piette, J., 2014. Free fatty acids as modulators of the NLRP3 inflammasome in obesity/type 2 diabetes. *Biochemical Pharmacology*, 92(1), 131–141. https://doi.org/10.1016/j.bcp.2014.08.013
- Liu, T., Zhang, L., Joo, D., & Sun, S., 2017. NF- κ B signaling in inflammation. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 2(1), 17023. https://doi.org/10.1038/sigtrans.2017.23
- Lv, F.-H., Yin, H.-L., He, Y.-Q., Wu, H.-M., Kong, J., Chai, X.-Y., & Zhang, S.-R., 2016. Effects of

- curcumin on the apoptosis of cardiomyocytes and the expression of NF- κ B, PPAR- γ and Bcl-2 in rats with myocardial infarction injury. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 12(6), 3877–3884. <https://doi.org/10.3892/etm.2016.3858>
- Mazidi, M., Karimi, E., Meydani, M., Ghayour-Mobarhan, M., & Ferns, G.A., 2016. Potential effects of curcumin on peroxisome proliferator-activated receptor- γ in vitro and in vivo. *World Journal of Methodology*, 6(1), 112. <https://doi.org/10.5662/wjm.v6.i1.112>
- Meng, B., Li, J., & Cao, H., 2013. Antioxidant and antiinflammatory activities of curcumin on diabetes mellitus and its complications. *Curr Pharm Des*, 19(00), 1–13. <https://doi.org/CPD-EPUB-20121023-12> [pii]
- Nanditha, A., Ma, R. C. W., Ramachandran, A., Snehalatha, C., Chan, J. C. N., Chia, K. S., Zimmet, P.Z., 2016. Diabetes in Asia and the Pacific: Implications for the global epidemic. *Diabetes Care*, 39(3), 472–485. <https://doi.org/10.2337/dc15-1536>
- Napetschnig, J., & Wu, H. (2013). Molecular Basis of NF- κ B Signaling. *Annual Review of Biophysics*, 42(1), 443–468. <https://doi.org/10.1146/annurev-biophys-083012-130338>
- Olivera, A., Moore, T. W., Hu, F., Brown, A. P., Sun, A., Liotta, D.C., Pace, T. W.W., 2012. Inhibition of the NF- κ B signaling pathway by the curcumin analog, 3,5-Bis(2-pyridinylmethylidene)-4-piperidone (EF31): Anti-inflammatory and anti-cancer properties. *International Immunopharmacology*, 12(2), 368–377. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2011.12.009>
- Ozougwu, O., 2013. The pathogenesis and pathophysiology of type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Journal of Physiology and Pathophysiology*, 4(4), 46–57. <https://doi.org/10.5897/JPAP2013.0001>
- Prasad, S., & Aggarwal, B.B., 2011. *Turmeric, the Golden Spice: From Traditional Medicine to Modern Medicine. Herbal Medicine: Biomolecular and Clinical Aspects* (2nd Editio). CRC Press/Taylor and Francis.
- Rashid, K., Chowdhury, S., Ghosh, S., & Sil, P.C., 2017. Curcumin attenuates oxidative stress induced NF κ B mediated inflammation and endoplasmic reticulum dependent apoptosis of splenocytes in diabetes. *Biochemical Pharmacology*, 143, 140–155. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2017.07.009>
- Serasanambati, M., & Chilakapati, S.R., 2016. Function of nuclear factor kappa B (NF-kB) in human diseases-a review. *South Indian Journal of Biological Sciences*, 2(4), 368. <https://doi.org/10.22205/sijbs/2016/v2/i4/103443>
- Shishodia, S., 2013. Molecular mechanisms of curcumin action: Gene expression. *BioFactors*, 39(1), 37–55. <https://doi.org/10.1002/biof.1041>
- Witkin, J., & Li, X., 2013. Curcumin, an active constituent of the ancient medicinal herb *Curcuma longa* L.: Some uses and the establishment and biological basis of medical efficacy. *CNS & Neurological Disorders - Drug Targets*, 12(4), 487–497. <https://doi.org/10.2174/1871527311312040007>
- Xie, Z., Chang, C., & Zhou, Z., 2014. Molecular mechanisms in autoimmune type 1 diabetes: a critical review. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*, 47(2), 174–192. <https://doi.org/10.1007/s12016-014-8422-2>
- Youssef, J., & Badr, M. (2015). Peroxisome Proliferator-Activated Receptors Features, Functions, and Future. *Nuclear Receptor Research*, 2. <https://doi.org/10.11131/2015/101188>
- Zhang, D.-W., Fu, M., Gao, S.-H., & Liu, J.-L., 2013. Curcumin and Diabetes: A systematic review. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine: ECAM*, 2013, 1–16. <https://doi.org/10.1155/2013/636053>

UCAPAN TERIMA KASIH

Ucapan terimakasih diberikan kepada pihak-pihak terkait yang membantu dalam selesainya penulisan artikel ini. Penulisan penelitian ini tidak mendapat konflik kepentingan dan sumber dana dari manapun.

KONTRIBUSI PENULIS

Y.N. memulai menulis kerangka penulisan review. M.M., A.B.U., S., dan Y.N. mengumpulkan artikel, mensintesis data, dan menulis seluruh artikel review. S. dan Y.N. melakukan interpretasi data dan revisi akhir penulisan.



Akses Terbuka Artikel ini dilisensikan di bawah Creative Commons Lisensi Internasional Attribution 4.0, yang memungkinkan penggunaan, berbagi, adaptasi, distribusi, dan reproduksi dalam media atau format apa pun, selama Anda memberikan kredit yang sesuai kepada penulis asli dan sumbernya, memberikan tautan ke lisensi Creative Commons, dan menerangkan jika perubahan telah dilakukan. Gambar atau materi pihak ketiga lainnya dalam artikel ini termasuk dalam lisensi Creative Commons artikel, kecuali dinyatakan sebaliknya dalam batas kredit untuk materi tersebut. Jika materi tidak termasuk dalam lisensi Creative Commons artikel dan penggunaan yang Anda maksudkan tidak diizinkan oleh peraturan perundang-undangan atau melebihi penggunaan yang diizinkan, Anda harus mendapatkan izin langsung dari pemegang hak cipta. Untuk melihat salinan lisensi ini, kunjungi <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.id>.

© The Author(s) 2021